

氏 名	山 本 訓 史
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 4676 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 名	FK778 and FK506 combination therapy to control acute rejection after rat liver allotransplantation. (ラット肝移植後免疫反応の FK778 単独および FK778 - FK506 併用による抑制効果の検討)
論文審査委員	主 査 教 授 広 橋 一 裕 副主査 教 授 三 浦 克 之 副主査 教 授 末 廣 茂 文

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】：臓器移植において移植後の拒絶反応の制御に現在数種類の免疫抑制剤が使用されている。しかし臨床では一種類の免疫抑制剤だけでは拒絶の制御は難しく数種類の免疫抑制剤の併用が一般的である。そこでより強い免疫抑制作用を持ち、かつ毒性の少ない薬剤の出現が望まれる。今回我々は実験的に皮膚・腎臓・心臓移植で免疫抑制剤として使用されている FK778 を用い肝移植での効果を検討した。

【方法】：FK778 単独でのラット肝移植後の acute rejection 発症の抑制効果を検討するため術後 0 日から 6 日目まで FK778 を経口投与した。また FK778 単独での ongoing acute rejection の制御効果の検討のため、すでに acute rejection が発症している術後 7 日目から 13 日目まで FK778 を経口投与した。さらに肝移植で主薬剤として使用される事が多い FK506 との併用療法を行い、その効果を検討した。

【結果】：FK778 単独投与実験では用量依存性に急性免疫反応を抑制した。FK778 単剤療法での至適用量は $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ であった。FK778 は細胞性免疫反応だけでなく液性免疫反応も抑制した。また同用量の術後 7 日目からの投与で ongoing acute rejection も抑制した。併用療法では FK778; $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$, FK506; $0.125 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ の combination で acute rejection の発症を抑制し且つ FK778 単剤療法に比べ移植肝の状態はより良好であった。

【結論】：ラット肝移植モデルに於いて FK778 投与で acute rejection の発生および ongoing acute rejection を抑制した。至適用量は $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ であった。FK506 との併用療法は FK778 単剤療法に比べ良好な移植肝を維持した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【背景】：臓器移植において移植後の拒絶反応の制御に現在数種類の免疫抑制剤が使用されている。しかし臨床では一種類の免疫抑制剤だけでは拒絶の制御は難しく数種類の免疫抑制剤の併用が一般的である。そこでより強い免疫抑制作用を持ち、かつ毒性の少ない薬剤の出現が望まれる。今回我々は実験的に皮膚・腎臓・心臓移植で免疫抑制剤として使用されている FK778 を用い肝移植での効果を検討した。

【方法】：FK778 単独でのラット肝移植後の急性拒絶発症の抑制効果を検討するため術後 0 日から 6 日目まで FK778 を経口投与した。また FK778 単独での進行急性拒絶の制御効果の検討のため、すでに急性拒絶が発症している術後 7 日目から 13 日目まで FK778 を経口投与した。さらに肝移植で主薬剤として使用される事が多い FK506 との併用療法を行い、その効果を検討した。

【結果】：FK778 単独投与実験では用量依存性に急性免疫反応を抑制した。FK778 単剤療法での至適用量は 20

mg/kg/day であった。FK778 は細胞性免疫反応だけでなく液性免疫反応も抑制した。また同用量の術後 7 日目からの投与で進行急性拒絶も抑制した。FK778; 20 mg/kg/day、および FK506; 0.125 mg/kg/day の併用で急性拒絶の発症を抑制し且つ FK778 単剤療法に比べ移植肝の状態はより良好であった。

【結論】: ラット肝移植モデルに於いて FK778 投与で急性拒絶の発生および進行急性拒絶を抑制した。至適用量は 20 mg/kg/day であった。FK506 との併用療法は FK778 単剤療法に比べ良好な移植肝を維持した。

本研究は FK778 の急性拒絶に対する有効性を示したもので、肝移植において制御困難な拒絶発生時の新しい選択肢を投じたと考えられる。よって本研究者は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。